

**Vergleich der sensiblen, motorischen und sympathikolytischen Wirkungen  
von Bupivacain und Ropivacain am Nervus femoralis**

**Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

**doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich- Schiller- Universität Jena

von **Frank Saul**

geboren am 31.12.1959 in Uder

12.09.2004

Erster Gutachter:  
Zweiter Gutachter:  
Dritter Gutachter:

Tag der öffentlichen Verteidigung:

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1.	Analgesiekonzept bei Kniegelenkendoprothesen	6
1.2.	Innervation der unteren Extremität	7
1.3.	Blockade des N. femoralis	12
1.4.	Lokalanästhetika	13
1.4.1.	Das Lokalanästhetikum Bupivacain	14
1.4.2.	Das Lokalanästhetikum Ropivacain	15
1.5.	Problemstellung (Ziel der Studie )	16
2.	Methodik	17
2.1.	Probanden (Patientenkollektiv)	17
2.2.	Anlage des N. femoralis – Katheter	17
2.3.	Untersuchungsablauf	19
2.4.	Statistische Verfahren	25
3.	Ergebnisse	25
3.1.	Vergleich der sensiblen Funktion	26
3.2.	Vergleich der motorischen Funktion	27
3.3.	Vergleich der sympathikolytischen Funktion	28
3.4.	Vergleich der Schmerzintensität	29
3.5.	Vergleich des zusätzlichen Opiatverbrauchs	29
3.6.	Vergleich hämodynamischer Parameter	30
3.7.	Schmerzlokalisation im Operationsgebiet	31
3.8.	Toleranz der Motorschiene	31
4.	Diskussion	32
4.1.	Methodendiskussion	32
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	33
5.	Schlussfolgerungen	37
6.	Literaturverzeichnis	38
7.	Anhang	43

Saul, Frank

Vergleich der sensiblen, motorischen und sympathikolytischen Wirkungen von Bupivacain  
und Ropivacain am N. femoralis

Dissertation A

Zusammenfassung:

Bupivacain und Ropivacain sind wegen ihrer langen Halbwertszeit die derzeit meist verwendeten Lokalanästhetika. Hinsichtlich ihrer Äquipotenz, des Verhältnisses von sensibler und motorischer Blockade (sogenannter „Differenzialblock“), der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen sowie ihrer Toxizität werden immer wieder Unterschiede zwischen den Substanzen vermutet und kontrovers diskutiert. Daher sollen in dieser Studie die Auswirkungen dieser zwei Lokalanästhetika auf die sensible, motorische und vegetative Funktion des N. femoralis im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie nach Kniegelenkprothesenimplantation untersucht werden.

Nach Zustimmung der Ethikkommission wurden 80 Patienten, die sich einer Kniegelenkprothesenimplantation unterzogen, in die randomisierte Doppelblindstudie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine standardisierte Allgemeinanästhesie sowie unmittelbar postoperativ eine Blockade des N. femoralis durch eine Kathetertechnik. Dabei wurden den Patienten entweder 20 ml Bupivacain 0,25% oder 20ml Ropivacain 0,25% in den Katheter injiziert. Zu 16 Meßzeitpunkten wurden die Sensibilität, die motorische Beeinträchtigung und die Hauttemperaturveränderung als Parameter der sympathikolytischen Wirkung untersucht. Weiterhin wurden die Schmerzstärke gemessen und die Toleranz der Motorschiene, die ergänzende Schmerzbehandlung, die Lokalisation des Hauptschmerzpunktes sowie unerwünschte Wirkungen auf das Zentralnervensystem und das Herz erfasst.

Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Ausschaltung sensibler, motorischer und vegetativer Funktionen ergaben sich bei keinem der untersuchten Parameter. Auch die Messung der aktuellen Schmerzintensität zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Substanzen. Allerdings benötigten Patienten der Bupivacaingruppe weniger zusätzliche

Analgetika. Der kumulative Piritramid- Bedarf pro Patient betrug in der Ropivacain- Gruppe  $10,7 \pm 16,5$  mg gegenüber  $4,9 \pm 3,8$  mg/ Patient in der Bupivacain- Gruppe (Median und Quartile: 2 (1,4) in der Ropivacain-, 2 (1,2) in der Bupivacain-Gruppe). Die Patienten der Bupivacain- Gruppe zeigten auch eine bessere Belastungstoleranz. In der Bupivacain- Gruppe tolerierten signifikant mehr Patienten die Motorschiene als in der Ropivacain- Gruppe (im Median 64% (Quartile: 55/64%) vs. 31% (25/36%)). Es zeigte sich aber auch, dass die Blockade des N. femoralis allein nach derartigen Operationen nicht immer zu einer ausreichenden Analgesie führt.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass zur Blockade des Nervus femoralis nach Kniegelenkendoprothesenimplantation sowohl Bupivacain als auch Ropivacain geeignet sind. Bei gleicher Dosierung kann durch Bupivacain jedoch eine höhere Belastungstoleranz erreicht werden. Die konventionelle, auch hochfrequente Messung der Schmerzintensität allein spiegelt diesen Unterschied nicht wieder. Bemühungen um weitere Verbesserungen der postoperativen Schmerztherapie nach komplexen Knieoperationen sollten auch andere regionalanästhesiologische und systemische Verfahren einschließen.

## 1. Einleitung

Bei großen operativen Eingriffen, wie der Implantation von Kniegelenkprothesen, haben sich Regionalanästhesieverfahren als der systemischen Schmerztherapie überlegen erwiesen. Bupivacain und Ropivacain sind wegen ihrer langen Halbwertszeit die derzeit meist verwendeten Lokalanästhetika. Hinsichtlich Äquipotenz bei gleicher Dosierung, des Verhältnisses von sensibler und motorischer Blockade, der Inzidenz unerwünschter Wirkungen sowie ihrer Toxizität werden immer wieder Unterschiede zwischen den Substanzen vermutet, jedoch kontrovers diskutiert. Daher soll in dieser Studie untersucht werden, ob eine Blockade des N. femoralis mit Bupivacain und Ropivacain nach Operationen am Kniegelenk zu klinisch relevanten Unterschieden hinsichtlich erwünschter oder unerwünschter Wirkungen führt.

### 1.1. Analgesiekonzept bei Kniegelenkendoprothesen

Endoprothetische Eingriffe bedingen postoperativ zum Teil heftigste Schmerzen. Deshalb ist eine schnell einsetzende und vor allem suffiziente Schmerztherapie sehr wichtig. In vielen Fällen lässt sich zwar mit einem Opiat Schmerzfreiheit erzeugen, jedoch sind häufig hohe Dosen erforderlich. Dies kann zu teilweise ausgeprägten Nebenwirkungen führen. So können zum Beispiel Sedierung, Atemdepression, Übelkeit, Brechreiz, Stimmungsschwankungen, postoperative Ileuszustände und in einigen Fällen erheblicher Juckreiz auftreten (Striebel 2002).

Eine weitere mögliche postoperative Schmerzbehandlung ist die Applikation von Nichtopioiden. Auch hier können Nebenwirkungen auftreten, die den Patienten in seinem Allgemeinbefinden sehr beeinflussen können, zum Beispiel gastrointestinale Störungen und Einschränkungen der Nierenfunktion. Für die Schmerzbehandlung nach Kniegelenkprothesenimplantation ist die analgetische Wirkung dieser Medikamente darüber hinaus zu gering, so dass eine Kombination mit Opiaten fast immer unerlässlich ist.

Die Regionalanästhesie ist eine komplikationsarme und meist gut wirksame Methode, um in der operierten Extremität Schmerzfreiheit zu erzeugen. Bei Kniegelenkprothesen bieten periphere Blockadeverfahren die Möglichkeit, nur die Nerven der operierten Extremität zu

blockieren und mit der Verwendung langwirksamer Lokalanästhetika eine langanhaltende Analgesie zu erzeugen. Die Voraussetzungen zur Frühmobilisation sind günstig.

Capdevilla et al. konnten zeigen, dass Regionalanästhesieverfahren zur postoperativen Schmerztherapie die Rehabilitationsdauer verkürzen (Capdevilla et al. 1999). Weiterhin zeichnen sich diese Verfahren durch eine große Patientenzufriedenheit aus. Darüber hinaus wird diskutiert, dass regionale Anästhesieverfahren eine Präventionsmöglichkeit der Chronifizierung starker Schmerzen darstellen könnten (Katz und McCartney 2002).

Nebenwirkungen der Regionalanästhesie können vor allem toxischer oder allergischer Art sein, sind jedoch sehr selten. Des Weiteren kann es zu Punktionskomplikationen wie Blutungen, Infektionen und Nervenverletzungen kommen.

Die am häufigsten verwendeten Lokalanästhetika für postoperative Regionalanästhesieverfahren sind Bupivacain und Ropivacain, die sich durch eine lange Wirksamkeit und gute Verträglichkeit auszeichnen.

## 1.2. Die Innervation der unteren Extremität

Die Innervation der unteren Extremität erfolgt über den Plexus lumbosacralis, der sich aus dem Plexus lumbalis (L1-L4, zum Teil auch Fasern aus Th12 und L5) und dem Plexus sacralis (L5-S4, zum Teil auch Fasern aus L4) zusammensetzt (Abb.1). Der Plexus lumbosacralis kann stärkeren anatomischen Variationen unterworfen sein. Auch die Versorgungsgebiete der einzelnen Nerven an Bein und Fuß können deutlich variieren. Der Plexus lumbalis verläuft im Lendenbereich zwischen dem (ventral davon gelegenen) M. psoas major und dem (dorsal davon gelegenen) M. quadratus lumborum. Im Bereich des Beckens verläuft der Plexus lumbalis zwischen M. psoas und M. iliacus. Die Nerven des Plexus lumbalis verlaufen zur Vorderseite des Beines. Der Plexus sacralis verläuft kaudal des Plexus lumbalis und verlässt das Becken durch das Foramen ischiadicus majus nach dorsal. Die Nerven des Plexus sacralis ziehen zur Rückseite des Beins.

Die wichtigsten Nerven des Plexus lumbalis sind:

- N. cutaneus femoris lateralis (L2/L3): er stellt einen rein sensiblen Nerv dar und versorgt die Oberschenkelaußenseite.
- N. femoralis (L2-L4, zum Teil auch Fasern aus L1): Er versorgt sensibel den ventralen und medialen Oberschenkel, zum Teil das Hüftgelenk, überwiegend das Periost des Femurs sowie große Teile des Kniegelenks. Sein sensibler Endast, der N. saphenus, versorgt die mediale Seite des Unterschenkels bis zur Großzehe (Abb. 2 und 3). Motorisch versorgt der N. femoralis den M. quadriceps femoris (Kniestreckung, Hüftbeugung), den M. sartorius und den M. pectineus.
- N. obturatorius (L3/L4, zum Teil auch Fasern aus L2): Er versorgt sensibel einen Teil der Oberschenkelinnenseite und teilweise die Haut über dem medialen Knie, zum Teil auch das Hüft- und Kniegelenk. Motorisch innerviert er die Muskelgruppe der Adduktoren und den M. gracilis.

Die wichtigsten Nerven des Plexus sacralis sind:

- Der N. ischiadicus (L5-S3, zum Teil auch Fasern aus L4). Er versorgt sensibel den dorsalen Oberschenkel (über den N. cutaneus femoris posterior) sowie den gesamten Unterschenkel und Fuß mit Ausnahme eines Hautstreifens am medialen Unterschenkel und medialen Fuß, der durch den N. saphenus (den Endast des N. femoralis) innerviert wird. Motorisch vermittelt der N. ischiadicus die Kniebeugung, außerdem innerviert er die Wadenmuskulatur. Der N. ischiadicus teilt sich im Bereich der kranialen Kniekehle in den N. tibialis und den N. peroneus (fibularis) communis. Der N. tibialis (L5-S3) vermittelt Plantarflexion und Supination des Fußes; der N. peroneus communis (L5-S3) vermittelt Dorsalflexion und Pronation des Fußes.
- Der N. pudendus (S2-S4). Er versorgt motorisch den Beckenboden. Sensibel versorgt er den Damm und zum Teil die Labien bzw. das Skrotum.

Sonstige wichtige Nerven des Plexus lumbosacralis sind:

- N. iliohypogastricus (Th12-L1): Er versorgt sensibel die Haut der Leistengegend.
- N. ilioinguinalis (L1): Er versorgt sensibel die oberen zwei Drittel des Skrotums beim Mann bzw. den Mons pubis und die Labien bei der Frau.



- N. genitofemoralis (L/L2): Der R. femoralis versorgt den ventralen Oberschenkel direkt unterhalb des Leistenbandes, der R. genitalis versorgt zum Teil das Skrotum bzw. die Labien (Striebel 2003, Clara 1959).

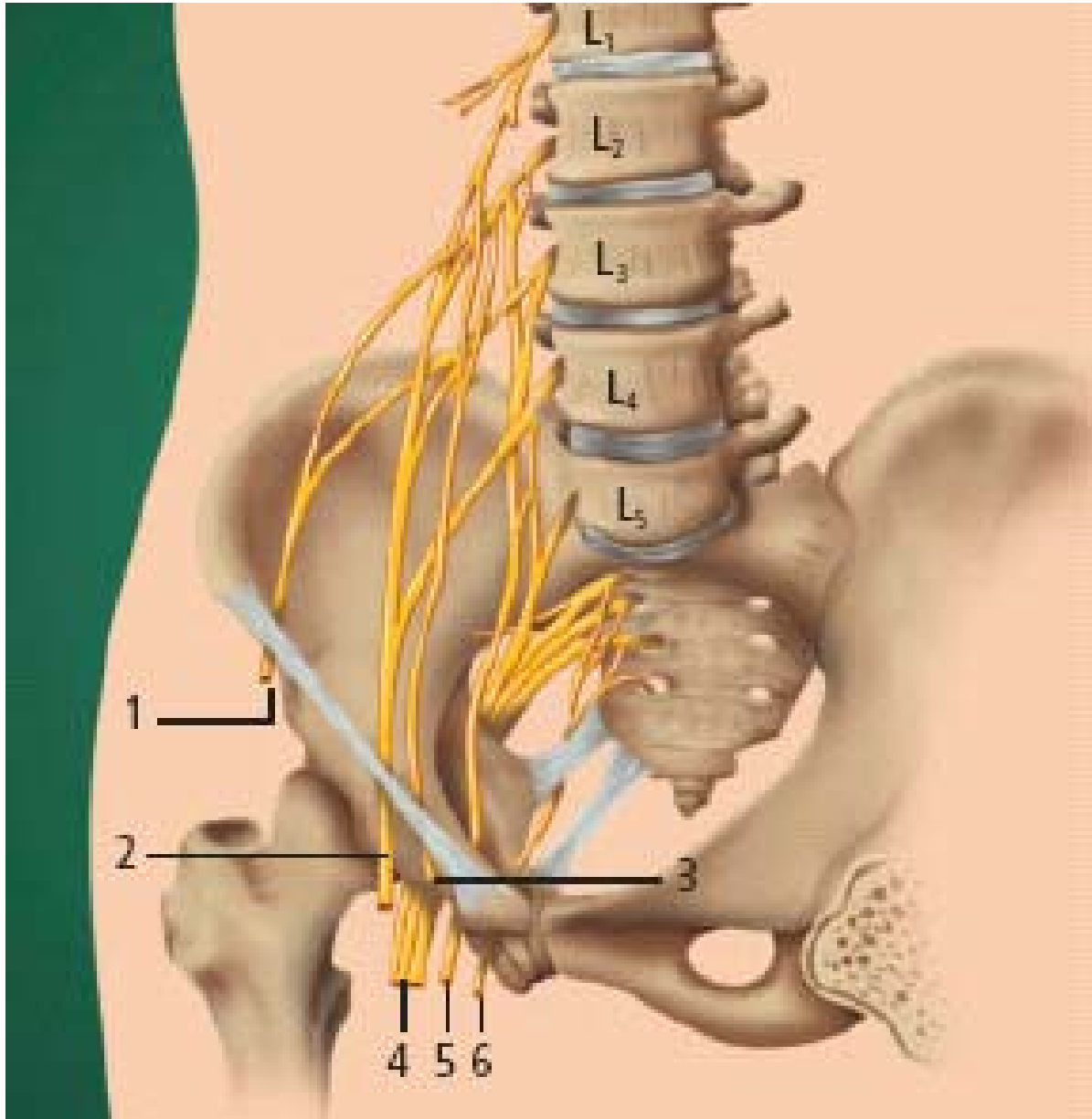


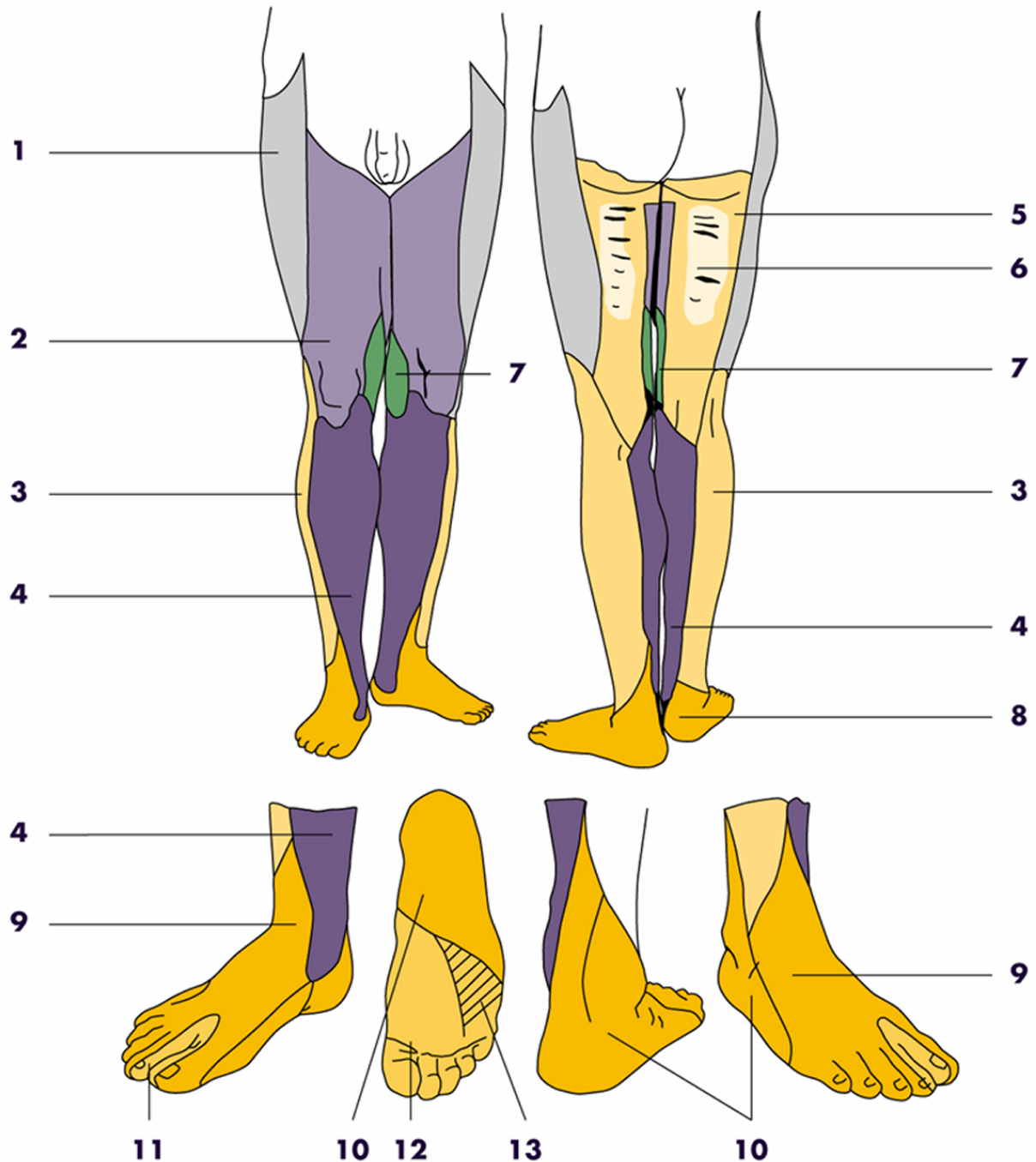
Abb.1: Schema Plexus lumbosacralis (Mehrkens/Ulm, Tutorium im Rehabilitationskrankenhaus Ulm (CD-Rom))

1. N. cutaneus femoris lateralis, 2. N. femoralis, 3. N. genitofemoralis,  
4. N. ischiadicus, 5. N. obturatorius, 6. N. pudendus

**1** N. cutaneus femoris  
lateralis  
**2** N. femoralis  
**3** N. peroneus  
**4** N. saphenus  
**5** N. ischiadicus

**6** N. cutaneus femoris  
posterior  
**7** N. obturatorius  
**8** N. tibialis posterior  
**9** N. fibularis superficialis  
**10** N. suralis

**11** N. fibularis profundus  
**12** N. plantaris medialis  
**13** N. plantaris lateralis  
(N. tibialis)

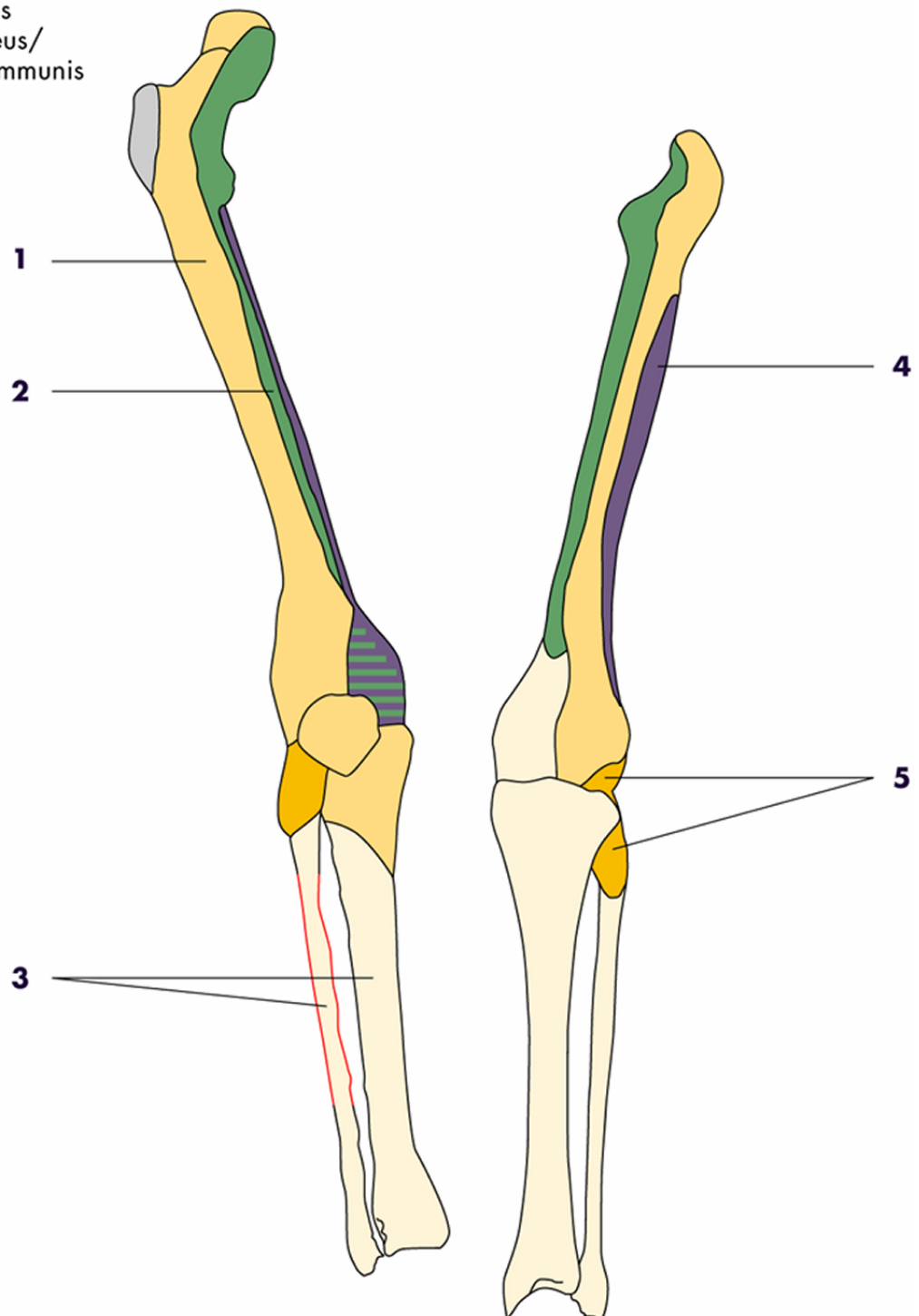


Blau: Versorgungsgebiet des N. femoralis und seiner Äste. Gelb: Versorgungsgebiet des N. ischiadicus und seiner Äste. Grau: Versorgungsgebiet des N. cutaneus femoris lateralis. Grün: Versorgungsgebiet des N. obturatorius.

© G. Meier - J. Büttner - AstraZeneca

Abb.2: Sensible Versorgung der unteren Extremität (Meier, Büttner: Kompendium peripherer Nerven, Arcis Verlag)

- 1** N. ischiadicus
- 2** N. obturatorius
- 3** N. tibialis
- 4** N. femoralis
- 5** N. peroneus/  
fibularis communis



Blau: Versorgungsgebiet des N. femoralis und seiner Äste. Gelb: Versorgungsgebiet des N. ischiadicus und seiner Äste. Grün: N. obturatorius (Innervation variabel)

Abb.3: Sensible Versorgung der knöchernen Struktur (Meier, Büttner: Kompendium peripherer Nerven, Arcis Verlag)

### 1.3. Blockade des N. femoralis

Alon Winnie entwickelte 1973 das Konzept eines gemeinsamen Faszienraumes zwischen M. psoas major und M. iliacus für die Nn. femoralis, obturatorius und cutaneus lateralis und postulierte, dass über die Faszia iliopsoas abhängig vom injizierten Volumen die Nerven des Plexus lumbalis anästhesiert werden können (Winnie et al. 1973). Danach sollten mit 20 ml Lokalanästhetikum alle Äste des Plexus erreicht werden. Das Konzept wurde allgemein akzeptiert, da es zu einer wesentlichen Vereinfachung bei der Durchführung peripherer Blockaden an der unteren Extremität beizutragen schien. 1980 wurde von R.M. Rosenblatt (Rosenblatt 1980) auf dieser Grundlage eine inguinale Kathetertechnik beschrieben, die als kontinuierliche Technik der sog. „3-in-1-Blockade“ bekannt geworden ist. Aufgrund neuerer Erkenntnisse wird das klassische Konzept von Winnie kontrovers diskutiert. In anatomischen Untersuchungen konnte die gemeinsame Faszienhülle nicht immer gefunden werden. Vor allem wird bezweifelt, dass der N. obturatorius bei dieser Blockade überhaupt erreicht wird (Ritter 1996). Die Studien von Marhofer, Kapral und Mitarbeitern mit sonographischen Untersuchungen und Magnetresonanzzdarstellung bestätigten, dass sich beim „3-in-1-Block“ das Lokalanästhetikum in der Regel nur über einen sehr umschriebenen Bereich ausbreitet (Marhofer et al. 2000, Marhofer et al. 2000, Marhofer et al. 1997).

Die kontinuierliche „3-in-1-Technik“ oder besser kontinuierliche N. femoralis-Blockade ist jedoch eine in der klinischen Praxis häufig durchgeführte und bewährte Methode. Dieses Verfahren ist einfach durchzuführen und Komplikationen sind selten. In der postoperativen Schmerztherapie eignet sich eine N. femoralis-Blockade besonders für Operationen im ventralen Bereich des Knies, z.B. nach einer vorderen Kreuzbandplastik, arthroskopischen Operationen sowie Eingriffen am Femur oder der Patella. In einer Studie von Edkin und Mitarbeitern benötigten 92% der Patienten nach einer vorderen Kreuzbandplastik postoperativ kein zusätzliches Analgetikum (Edkin et al. 1995). Die hohe Effektivität wird auch in weiteren Studien bestätigt (Allen et al. 1998, Ganapathy et al. 1999, Lynch et al. 1991, Mulroy et al. 2001, Peng et al. 1999, Tetzlaff et al. 1997, Urmey et al. 1998). Auch bei komplexen Eingriffen im Kniegelenk (z.B. Knieendoprothesen) kommt die N. femoralis-Blockade zur Anwendung. Kontrovers wird diskutiert, ob die alleinige Blockade des N.

femoralis für eine suffiziente Schmerztherapie nach Knieendoprothesen ausreicht (Serpell et al. 1991, Singelyn und Gouverneur 2000, Singelyn 1998, Uzeirbegovic et al. 2000).

Entscheidend für die Wirksamkeit der Lokalanästhetika ist die korrekte Platzierung der Injektionsnadel bzw. Lage des N. femoralis- Katheters. Da mit dem N. femoralis- Block bei genügender Lokalanästhetika- Dosierung alle Fasern blockiert werden, resultiert auch eine funktionelle Sympathikolyse im Versorgungsgebiet des Nerven. Da diese eine Hauttemperaturerhöhung bewirkt, könnte diese Temperaturerhöhung ein zuverlässiges Zeichen einer korrekten Katheterlage sein und den Therapieerfolg vorhersagen.

#### 1.4. Lokalanästhetika

Lokalanästhetika bestehen üblicherweise aus einem lipophilen aromatischen Ring und einem hydrophilen tertiären Amidrest sowie einer zwischengeschalteten Kohlenstoffkette, die entweder eine Ester- oder eine Amidbindung enthält. Die klinisch eingesetzten Lokalanästhetika können daher in zwei chemisch verschiedene Gruppen unterteilt werden:

- Lokalanästhetika, die eine Esterbrücke ( $C=O$ ) zwischen dem aromatischen Ring und der Zwischenkette besitzen, werden als Aminoester (Ester) bezeichnet. Zu ihnen zählen z.B. Procain, Chlorprocain und Tetracain.
- Lokalanästhetika mit einer Amidbindung ( $C-NH$ ) zwischen aromatischen Ende und Zwischenkette werden als Aminoamide (Amide) bezeichnet. Zu ihnen zählen z.B. Lidocain, Mepivacain, Prilocain, Bupivacain, Etidocain und Ropivacain.

Die Aminoamidverbindungen sind chemisch stabiler, wirken länger und sollen seltener zu anaphylaktoiden Reaktionen führen als die Aminoesterverbindungen. Die Esterbrücke der Aminoester ist dagegen instabil und kann durch die im Plasma vorhandenen Plasma-Pseudocholinesterasen rasch hydrolysiert werden. Bei der hydrolytischen Spaltung von Esterverbindungen entsteht als Abbauprodukt u.a. Paraaminobenzoesäure, das für anaphylaktoide Reaktionen verantwortlich gemacht wird.

Die Amid- Lokalanästhetika werden in der Leber langsam enzymatisch abgebaut. Daher sind bei ihnen hohe – und gegebenenfalls toxische - Konzentrationen leichter möglich als bei den rasch metabolisierten Ester- Lokalanästhetika.

Lokalanästhetika werden aufgrund ihrer Wirkungsdauer in drei Gruppen eingeteilt:

- kurz wirksame Lokalanästhetika; z.B. Procain und Chlorprocain
- mittellang wirksame Lokalanästhetika; z.B. Lidocain, Mepivacain und Prilocain
- lang wirkende Lokalanästhetika; z.B. Bupivacain, Ropivacain und Etidocain (Striebel 2002).

Derzeit sind Bupivacain und Ropivacain sowohl in der intraoperativen Analgesie als auch in der postoperativen Anwendung die am häufigsten eingesetzten Lokalanästhetika in Deutschland.

#### 1.4.1. Das Lokalanästhetikum Bupivacain

Bupivacain gehört zu der Gruppe der Amid- Lokalanästhetika. Es erzielt eine ausgeprägte und lang anhaltende Blockade sensorischer und sympathischer Nervenfasern. Die motorische Blockade ist von der kumulativen Dosis abhängig, d.h. die Ausprägung der motorischen Blockade nimmt mit der Dauer der Anwendung zu (Russel und Reynolds 1996).

Als Nebenwirkung des Bupivacains ist vor allem eine kardiotoxische Wirkung bekannt. Ausgeprägte Arrhythmien (atrioventrikuläre Blöcke, ventrikuläre Tachykardien, multifforme vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen und QRS- Komplex-Verbreiterungen) wurden schon in niedriger Dosierung (2,1 mg/kg) nach intravenöser Gabe am wachen Schaf gesehen (Kotelko et al. 1984). Auch andere tierexperimentelle Untersuchungen ergaben eine Senkung der Herzfrequenz, Abfall des Herzzeitvolumens und des arteriellen Drucks sowie Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (Feldman et al. 1982, Tanz et al.1984, Liu et al. 1982).

Albright hat 1979 in seinem Editorial auf die erhöhte kardiale Toxizität des Lokalanästhetikums Bupivacain hingewiesen, da Bupivacain nicht nur neuronale Natriumkanäle blockiert, sondern auch Natriumkanäle anderer erregbarer Gewebe, besonders

des Myokards (Albright 1979). Aufgrund der hohen Lipophilie dieser Substanz kommt es zusätzlich zur intrazellulären Akkumulation der Substanz in den Kardiomyozyten und Hepatozyten, was sich auf den Energiestoffwechsel dieser Systeme nachteilig auswirken könnte (Sztark et al. 1994, Sztark et al. 1998). Dies kann sowohl das Reizleitungssystem als auch die Kontraktilität negativ beeinflussen (Graf et al. 1997). Seit dieser Zeit gilt die Anwendung von Bupivacain in Konzentrationen  $> 0,5\%$  als obsolet. Das erst seit kurzer Zeit in Deutschland zugelassene Levobupivacain war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht verfügbar.

#### 1.4.2. Das Lokalanästhetikum Ropivacain

Ropivacain ist ebenfalls ein langwirkendes Amid-Lokalanaesthetikum. Es ähnelt in der Struktur Bupivacain, hat aber statt der Butyl- eine Propylgruppe. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass Ropivacain als reines S-Isomer und nicht als Racemat vorliegt. In vivo zeigte sich im Tierexperiment, dass Ropivacain und Bupivacain nach zentraler Verabreichung zwar ein ähnliches Muster von Einsetzen und Ausbreitung der sensorischen und motorischen Blockade aufweisen, die Wirkung von Ropivacain aber kürzer anhält (Akerman et al. 1988) und die motorische Blockade schwächer ausgeprägt ist (Feldman und Covino 1988). Dieses Phänomen einer selektiven Blockade wird als Differenzialblock bezeichnet.

Nach der Ansicht einiger Autoren soll Ropivacain beim Menschen eine vergleichbare sensorische Blockade wie nach Gabe von Bupivacain (bei gleicher Dosis) bewirken, die motorische Blockade aber langsamer einsetzen, kürzer anhalten und insgesamt geringer ausgeprägt sein. Dies kann die postoperative Rehabilitation beschleunigen, da der Patient früher mobilisiert werden kann. In einigen Studien konnte jedoch kein Unterschied zwischen der Wirkung der beiden Substanzen nachgewiesen werden, oder der Unterschied war bezüglich der motorischen Blockade so gering, dass fraglich ist, ob dadurch das klinische Outcome verbessert wird (Gautier et al. 1999, Zaric et al. 1996, Borgeat et al. 2001, Bertini et al. 1999, Klein et al. 1998, Geiger et al. 1998, Wahedi et al. 1990, Meister et al. 2000, McGlade et al. 1998, Vainionpää 1995, Hickey et al. 1991).

Tierexperimentelle Studien zeigen relativ einheitlich eine geringere Toxizität von Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain. Größere Dosen von Ropivacain wurden toleriert, bevor es zum

Auftreten zentralnervöser Intoxikationserscheinungen kam. Das lässt darauf schließen, dass Ropivacain das ZNS weniger beeinflusst als Bupivacain. Zentralvenöse Reaktionen werden bei niedrigeren Ropivacaindosierungen beobachtet als kardiotoxische Nebenwirkungen (Feldman et al. 1989, Rutten et al. 1989, Santos et al. 1991, Morishima et al. 1985). Dies ist von großer Bedeutung, da die Anzeichen einer Intoxikation dadurch früher bemerkt werden können. Infusionsversuche an Probanden zeigen, dass 25% höhere Ropivacain- als Bupivacainkonzentrationen toleriert werden, bis zentrale Nebenwirkungen beobachtet werden. Die Ergebnisse zeigen auch ein geringeres arrhythmogenes Potential sowie eine geringere kardiodepressive Wirkung von Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain (Scott et al. 1989, Edvardsson et al. 1994).

Eine niedrigere Toxizität ist vor allem bei Techniken relevant, bei denen in kurzer Zeit hohe Mengen an Lokalanästhetika appliziert werden und entweder eine akzidentielle intravasale Injektion oder eine ausgeprägte Resorption möglich ist. Dies gilt vor allem für periphere Nervenblockaden.

### 1.5. Problemstellung (Ziel der Studie)

Unterschiedliche Lokalanästhetika können die Aktivität des afferenten und efferenten peripheren Nervensystems differenziert beeinflussen. In dieser Studie sollen die Auswirkungen der zwei langwirksamen Lokalanästhetika- Bupivacain und Ropivacain auf die sensible, motorische und sympathikolytische Funktion des N. femoralis im Rahmen der postoperativen Schmerzbehandlung nach Knieprothesenimplantationen untersucht werden.

Von besonderem Interesse sind dabei folgende Punkte:

1. Unterscheiden sich die motorischen Einschränkungen zwischen Ropivacain und Bupivacain?
2. Ist die analgetische Potenz von Ropivacain und Bupivacain bei gleicher Dosierung vergleichbar?
3. Unterscheiden sich Ropivacain und Bupivacain hinsichtlich unerwünschter Wirkungen, insbesondere auf das Zentralnervensystem und auf das Herzkreislaufsystem?



4. Haben Ropivacain und Bupivacain unterschiedliche Auswirkungen auf die sympathischen Anteile des N. femoralis, gemessen an der Veränderung der Hauttemperatur?
5. Ist der Femoraliskatheter nach Kniegelenkprothesenimplantation ein geeignetes Verfahren zur postoperativen Schmerztherapie, und gibt es Unterschiede in der Eignung der Lokalanästhetika?

## 2. Methodik

### 2.1. Probanden (Patientenkollektiv)

Die Studie wurde in der „Orthopädischen Klinik Lichtenau“ durchgeführt.

80 Patienten, die sich einer Kniegelenkprothesenimplantation unterzogen, sollten nach Zustimmung der Ethikkommission und schriftlichem Einverständnis in die Studie aufgenommen werden. Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 18 Jahren, eine Schwangerschaft sowie eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber den verwendeten Medikamenten.

Alle Patienten bekamen eine standardisierte Prämedikation (Tranxilium) und eine standardisierte Allgemeinanästhesie. Die Anästhesie wurde als Intubationsnarkose durchgeführt. Es kamen als intravenöse Anästhetika Disoprivan (Narkoseeinleitung: 2mg/kg KG) und Fentanyl (durchschnittlich 0,3-0,4 mg) sowie das Muskelrelaxanz Vecuronium (Intubationsdosis 0,1 mg/kg/KG, Erhaltungsdosis 0,02 mg/kg/KG) zum Einsatz. Beatmet wurde mit einem Gasgemisch aus 30 Volumenprozent Sauerstoff, Lachgas und Enfluran.

Bei der Operation des Kniegelenkes wurde eine Oberflächenersatzprothese implantiert, die die medialen und lateralen Gelenkflächen ersetzt. Dieser Prothesentyp besteht aus einem Femurteil, Meniscallagern und einem Tibiateil. Die Indikation für diese Operation war eine Gonarthrose mit Belastungs- sowie Ruheschmerz. Die Operationen wurden von vier gleichermaßen qualifizierten und erfahrenden Operateuren durchgeführt.

### 2.2 Anlage des N. femoralis Katheter

Nach der Kniegelenksprothesenimplantation wurde die Narkose wie üblich ausgeleitet und unmittelbar danach in einem Ausleitungsraum eine kontinuierliche Blockade des N. femoralis durch eine Katheter- Technik durchgeführt.

Die Lagerung des Patienten erfolgte in Rückenlage. Falls erforderlich wurde die Leistenbeuge rasiert. Nach Markierung der anatomischen Bezugspunkte (Leistenband, A. femoralis) wurde das Punktionsgebiet desinfiziert und mit einem sterilen Tuch abgedeckt (Abb.4).



Abb.4: Markierung der anatomischen Bezugspunkte zur Anlage eines N. femoralis- Katheters (Punktionsort lateral der Arterie)

Die Einstichstelle lag 1cm lateral der A. femoralis und 2cm kaudal des Leistenbandes. In einem Winkel von ca. 40° zum Hautniveau wurde die Kanüle (Contiplex®- Katheterset, Braun, Melsungen) langsam in die Tiefe geführt (Abb. 5). Während des Vorschiebens wurde eine Stimulation mittels Nervenstimulator vorgenommen. Die Neurostimulation begann

hierbei mit 1.0 mA. Als typische Muskelantwort wurde die Kontraktion des M. quadriceps und das „Patellatanz“ gewertet. Bei sichtbarer Stimulation wurde die abgegebene Stromstärke auf 0,5 mA reduziert und dann die optimale Lage der Kanülenspitze gesucht. Der Stahlmandrin wurde jetzt mit einer Hand fixiert und der Teflonverweilteil in die Fascienloge bis zum Anschlag vorgeschoben. Dann wurde der Stahlmandrin entfernt. Nun wurde der Katheter unter vorsichtigem Vorschieben durch die Verweilkanüle in die Fascienloge des Plexus lumbalis eingeführt. Der Katheter wurde 10- 12 cm vorgeschoben. Die Punktionsstelle wurde mit einem sterilen Verband abgedeckt. Unter Schlaufenbildung wurde der Katheter fixiert und mit einem Bakterienfilter versehen.



Abb.5: Stichrichtung bei der Anlage eines N. femoralis- Katheters im 30°- Winkel parallel zur A. femoralis

### 2.3. Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden zwei Gruppen (n=40) zugeteilt und erhielten folgende Lokalanästhetika:

- Gruppe 1: 20 ml Bupivacain 0,25% (Carbostesin<sup>®</sup>, Astra-Zeneca, Wedel)
- Gruppe 2: 20 ml Ropivacain 0,25% (Naropin<sup>®</sup>, Astra-Zeneca, Wedel)

Dazu wurden neutrale und codierte Lokalanästhetikaampullen von der Apotheke des Jenaer Universitätsklinikums hergestellt. Die Ampullen wurden nach einer Randomisierungsliste fortlaufend den Patienten zugeteilt. Die Codezuordnung befand sich in der Jenaer Klinikapotheke, zusätzlich waren versiegelte Briefumschläge zur Entblindung im Notfall im Untersuchungskrankenhaus deponiert. Dadurch wurde eine Verblindung sowohl gegenüber den Patienten als auch dem Behandlungsteam gewährleistet. Zusätzlich hatten die Patienten Zugang zu einer Bedarfsmedikation mit dem Opioid Piritramid (Dipidolor<sup>®</sup>, Janssen-Cilag, Neuss).

Zu 16 verschiedenen Messpunkten wurden die Parameter erhoben (Abb. 6).

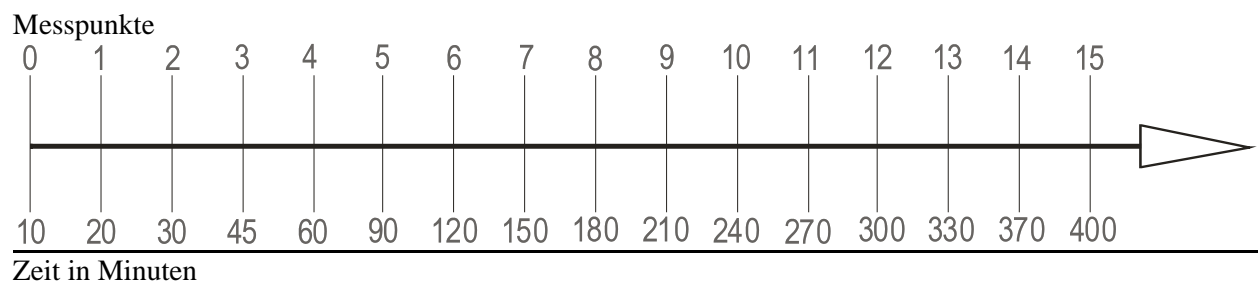


Abb.6: Zeitlicher Abstand der Messpunkte

Die Zielparameter wurden wie folgt erhoben:

#### Testung der sensorischen Funktion

##### Pinprick- Test:

Die Patienten wurden mit einer Nadelspitze am operierten Bein getestet. Es wurde nach einem oberflächlichen Stich erfragt, ob sie die Berührung als spitz, stumpf oder gar nicht empfinden. Um ein möglichst differenziertes Bild von der Ausbreitung der Blockade des N. femoralis zu bekommen, wurde in den Dermatomen L1, L2 und L3 getestet (Abb.7). Dazu wurde folgender Score eingesetzt:



- 0 = normale Sensorik (Patient fühlt Berührung als spitz)
- 1 = eingeschränkte Sensorik (Patient fühlt Berührung als stumpf)
- 2 = aufgehobene Sensorik (Patient fühlt keine Berührung)



Abb.7: Dermatome L1, L2 und L3

### Testung der motorischen Funktion

Zur Beurteilung der motorischen Funktion wurde die Beugung des Hüftgelenks, die Streckung des Kniegelenks und die Anspannung des M. quadriceps getestet.

Dazu wurde folgender Score eingesetzt:

- 0 = normale bzw. präoperative Motorik
- 1 = Parese (Anspannung der Muskel, keine Bewegung)
- 2 = Paralyse (keine Anspannung der Muskel, keine Bewegung)

Die motorische Funktion wurde präoperativ an der operierten Seite und der Gegenseite getestet. Nach der Injektion wurde nur noch an der operierten Seite getestet.

### Toleranz der Motorschiene

Zur Frühmobilisation der operierten Extremität wurde das operierte Bein unmittelbar postoperativ auf eine Motorschiene (Arthromot<sup>®</sup>, Kinetec, Tuttlingen) gelagert. Diese Motorschiene führte kontinuierlich ein Bewegung der Einstellung 0-0-40 (Überstreckung - Streckung- Beugung) durch (Abb. 8 und Abb. 9). Der Patient wurde befragt, ob er die Motorschiene tolerieren kann. Das Ergebnis wurde wie folgt registriert:

- 0 = Motorschiene nicht toleriert
- 1 = Motorschiene toleriert





Abb.8: operierte Extremität auf Motorschiene in Streckposition



Abb.9: operierte Extremität auf Motorschiene in Beugungsposition 40°

### Untersuchung der sympathikolytischen Funktion

Zur Untersuchung der sympathikolytischen Funktion wurde die oberflächliche Hauttemperatur in den Dermatomen L1, L2 und L3 (siehe Abb. 7) mit der Gegenseite verglichen. Die Hauttemperatur wurde mit einem elektronischen Thermometer (First Temp Genius Modell 3000 A<sup>®</sup>, Sherwood IMS) gemessen. Dazu wurde das Gerät im Modus „Oberfläche“ betrieben. Die in diesem Modus gemessene Temperatur ist die absolute Temperatur der im Gesichtsfeld der Meßsondenspitze befindlichen Hautpartie. Die mit der Messhülse versehene Thermometerspitze wurde dabei senkrecht im Abstand von ca. 6mm über die zu messende Oberfläche gehalten und erfasste dabei einen Kreisdurchmesser von ca. 10- 12mm.

### Testung der Schmerzstärke

Die Schmerzstärke wurde mit einer 101- teiligen numerischen Rating Skale (NRS) erfragt. Keine Schmerzen entsprach dem Wert „0“ und die stärksten vorstellbaren Schmerzen dem Wert „100“.

### Erfassung unerwünschter Wirkungen auf das Zentralnervensystem und das Herz

Es wurden eventuelle systemische Nebenwirkungen der Lokalanästhetika (Schwindel, metallischer Geschmack) erfragt. Die Patienten wurden kontinuierlich an den EKG- Monitor angeschlossen und es erfolgte eine Intervall - Blutdruckmessung für mindestens 6 Stunden nach der Injektion.

### Ergänzende Schmerzbehandlung

Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen nach Schmerzen befragt. Gaben die Patienten Schmerzen an, erhielten sie einen Bolus von 3 mg Piritramid. Dieser Bolus wurde bedarfsweise wiederholt, bis Schmerzfreiheit erreicht wurde. Die Analgetikamenge wurde dokumentiert.



Nach Beendigung der Studie wurde der Femoraliskatheter nach unserem hausinternen Standard ( 20ml Bupivacain 0,25% drei bis vier mal täglich) zur Schmerztherapie weiter benutzt.

### Lokalisation des Hauptschmerzpunktes

Wurden Schmerzen angegeben, wurde nach der Schmerzlokalisierung am Knie gefragt.

Dokumentiert wurden die Angaben wie folgt:

- 1 = Der Patient gibt vorwiegend Schmerzen an der Vorderseite des Kniegelenks an.
- 0 = Der Patient gibt vorwiegend Schmerzen an der Hinterseite des Kniegelenks an.

### 2.4. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertungen erfolgten mit Hilfe des SPSS- Programms. Zur Auswertung der erhobenen Daten der Sensorik und der Motorik wurde der Chi- Quadrat- Test verwendet. Zur Auswertung der Daten der Hauttemperatur, Schmerzstärke (NRS), Herzfrequenz und mittlerer Blutdruck wurde der U- Test nach Mann und Whitney verwendet. Für den zusätzliche Opiatverbrauch (Piritramid) wurden ebenfalls der U-Test nach Mann und Whitney verwendet. Zur Auswertung der Toleranz der Motorschiene und Lokalisation der Schmerzen im Operationsgebiet wurde der Chi- Quadrat- Test verwendet.

Für die tabellarische bzw. graphische Wiedergabe einiger Messwerte wurde – auch bei nicht gegebener Normalverteilung bzw. Intervallskalierung – auf Mittelwerte zurückgegriffen, um eine differenzierte Darstellung zu ermöglichen.

## 3. Ergebnisse

Alle 80 Patienten beendeten die Studie und konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Davon verteilen sich 40 Patienten auf die Gruppe 1 (Bupivacain- Gruppe) und 40 Patienten auf die Gruppe 2 (Ropivacain- Gruppe). An der Studie nahmen Patienten im Alter von 47- 87 Jahren teil (Tab.1), davon 56 Frauen und 24 Männer. In der Bupivacain- Gruppe

waren 11 Männer und 29 Frauen und in der Ropivacain- Gruppe waren 13 Männer und 27 Frauen. Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der demographischen Daten.

Tab.1: Alter- und Körpergewichtverteilung in der Bupivacain- und Ropivacaingruppe:

	Bupivacain		Ropivacain		p
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
Alter	69,6	5,817	66,5	7,197	n.s.
Gewicht	80,7	12,105	74,8	10,946	n.s.

### 3.1. Vergleich der sensiblen Funktion

Der mittlere Sensibilitätscore für die einzelnen Dermatomen ist in der Abbildung 10 dargestellt.

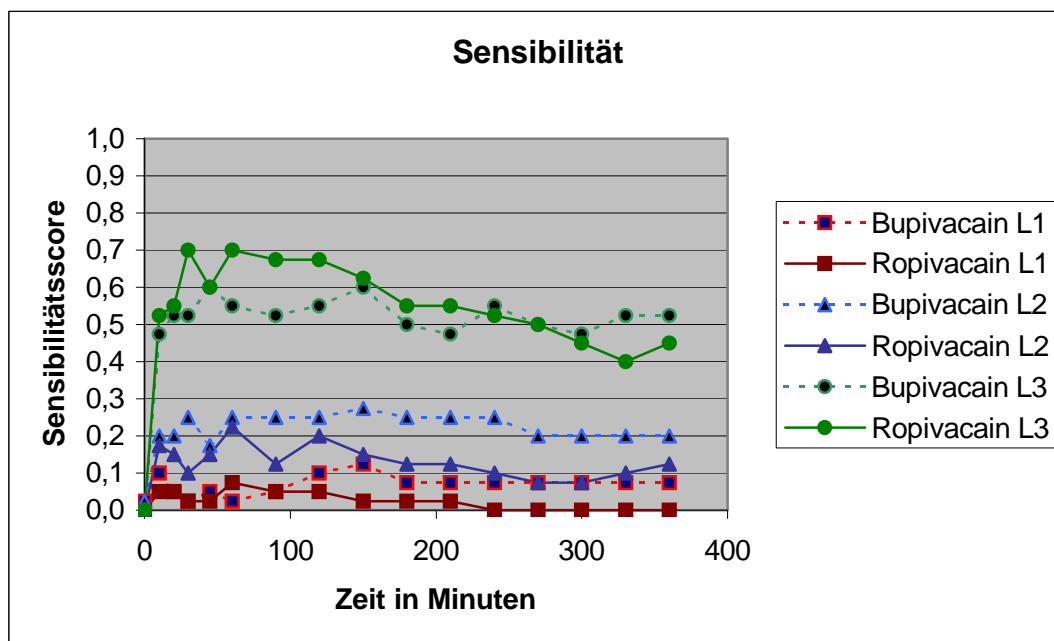


Abb.10: Sensibilitätscore für Bupivacain und Ropivacain in den Dermatomen L1, L2 und L3. Der Score ergibt sich aus den Mittelwerten der Sensibilitätskodierung (0=normale Sensibilität, 1= eingeschränkte Sensibilität, 2= aufgehobene Sensibilität)

Der Vergleich der Sensibilitätsscores ergab zu keinem Zeitpunkt und für kein untersuchtes Dermatom einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Lokalanästhetika. Die Mittelwerte waren im Dermatom L3 für beide Gruppen am größten, der Sensibilitätsverlust also hier am meisten ausgeprägt.

### 3.2. Vergleich der motorischer Funktionen

Es ergaben sich für keinen Parameter zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Bupivacain und Ropivacain. Auch hier sind die Ergebnisse in der Abbildung 11 dargestellt.

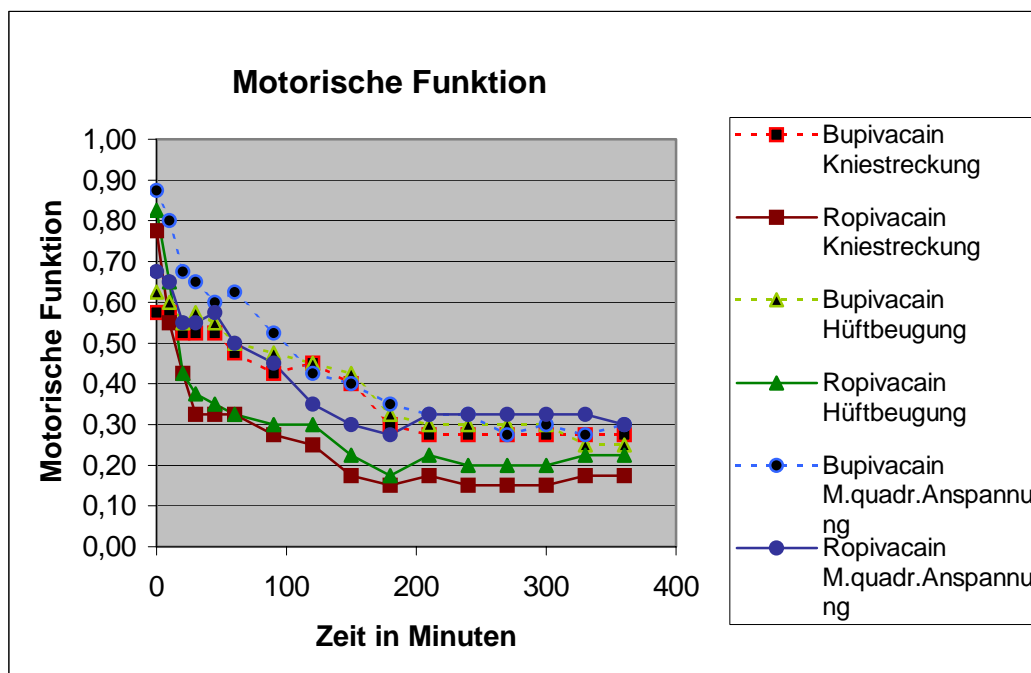


Abb.11 : Beeinträchtigung der motorischen Funktion durch Ropivacain und Bupivacain. Der Score ergibt sich aus den Mittelwerten der Codierung für die motorische Einschränkung (0=normale, 1= eingeschränkte, 2= aufgehobene Motorik).

Der Vergleich der motorischen Blockade zwischen Ropivacain und Bupivacain zeigte eine Tendenz zu geringerer Beeinträchtigung der Motorik durch Ropivacain, ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

### 3.3 Vergleich der sympathikolytischen Funktion

Zur Untersuchung der sympathikolytischen Funktion wurde die Hauttemperatur verglichen. Die Mittelwerte der Temperaturen aller Dermatomen wurden gebildet, die Differenz zwischen den Temperaturen der Blockadeseite und den Temperaturen der Gegenseite ermittelt und für Bupivacain und Ropivacain getrennt als Kurve dargestellt (Abb. 12).

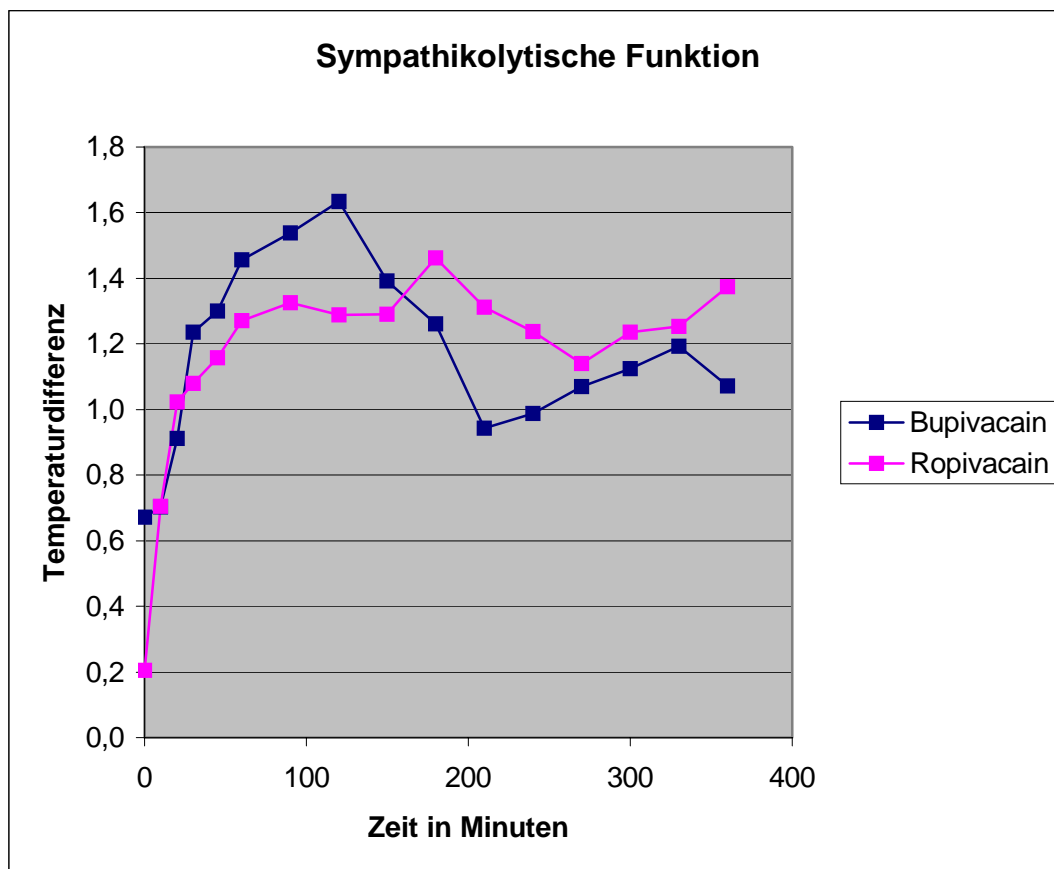


Abb.12: Zeitverlauf der Temperaturdifferenzen zwischen Blockade- und Gegenseite in den beiden Lokalanästhetikagruppen Bupivacain und Ropivacain

Die höheren Werte wurden zu allen Untersuchungszeitpunkten auf der blockierten Seite gemessen, d.h. die blockierte Extremität ist in beiden Gruppen wärmer. Es zeigt sich, dass die maximale Temperaturdifferenz bei Bupivacain etwas größer ist und auch etwas früher eintritt als bei Ropivacain. Statistische Signifikanz ergab sich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen nicht.

### 3.4. Vergleich der Schmerzintensität

Beim statistischen Vergleich der Schmerzintensität, gemessen mit der numerischen Rating Skale (NRS), ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Bupivacain und Ropivacain. In der Abbildung 13 sind die Mittelwerte der NRS zu den einzelnen Zeitpunkten bei beiden Medikamenten dargestellt.

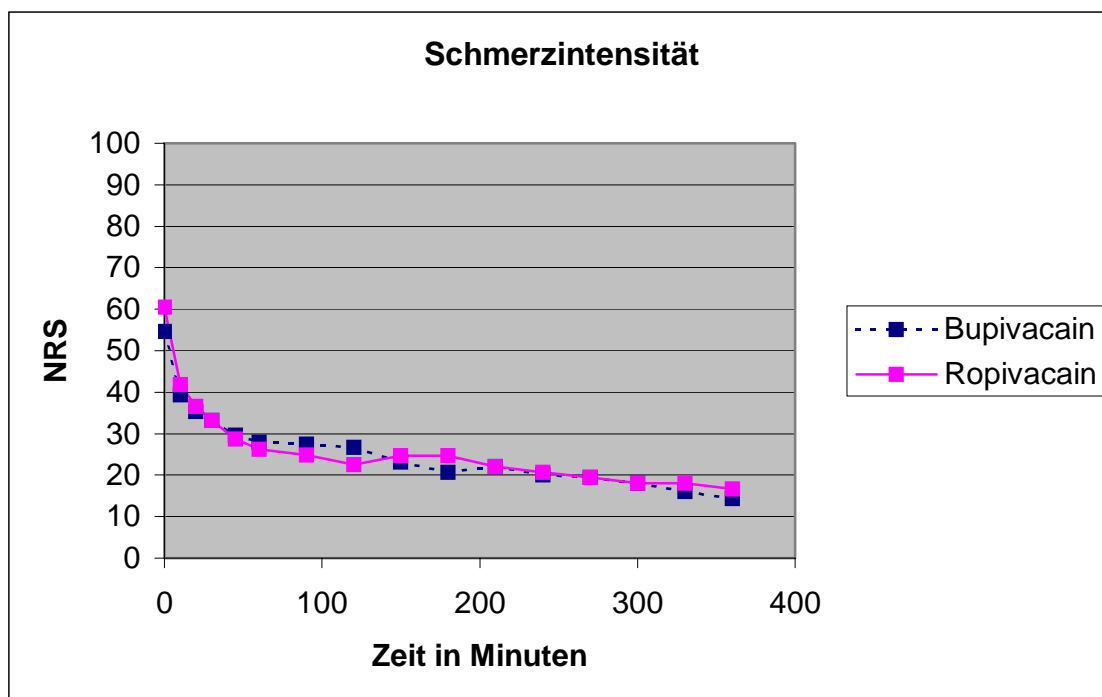


Abb.13: Schmerzintensitätsverlauf

### 3.5. Vergleich des zusätzlichen Opiatverbrauchs

Der kumulative Piritramid-Bedarf pro Patient betrug in der Ropivacain- Gruppe  $10,7 \pm 16,5$  mg gegenüber  $4,9 \pm 3,8$  mg/ Patient in der Bupivacain- Gruppe (Median und Quartile: 2 (1,4) in der Ropivacain-, 2 (1,2) in der Bupivacaingruppe). Dieser Unterschied verfehlte knapp eine statistische Signifikanz ( $p=0,066$ ). Der zeitliche Verlauf des Piritramid- Bedarfs in den beiden Gruppen ist in der Abbildung 14 dargestellt.

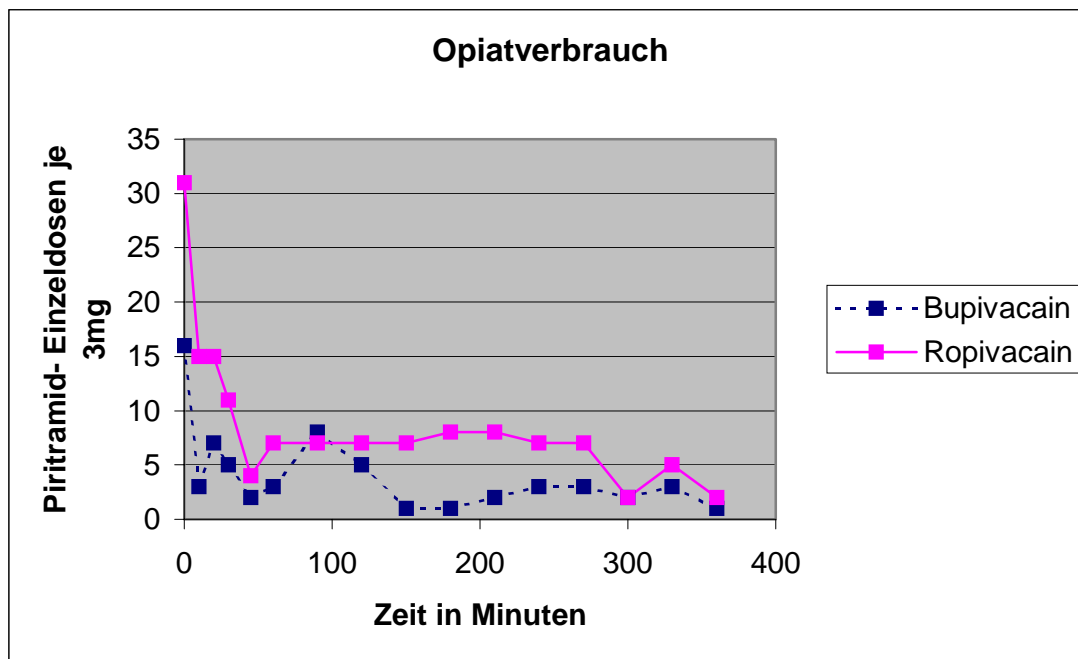


Abb.14: Zeitlicher Verlauf des Piriramid- Bedarfs in der Ropivacain- und Bupivacaingruppe

### 3.6. Vergleich hämodynamischer Parameter

Während des Untersuchungszeitraumes zeigten sich bezüglich des Herzkreislaufverhaltens in keiner Gruppe interventionspflichtige Ereignisse. Das Verhalten der hämodynamischen Parameter ist in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt. Nebenwirkungen wie Schwindel oder metallischer Geschmack wurden nicht beobachtet.

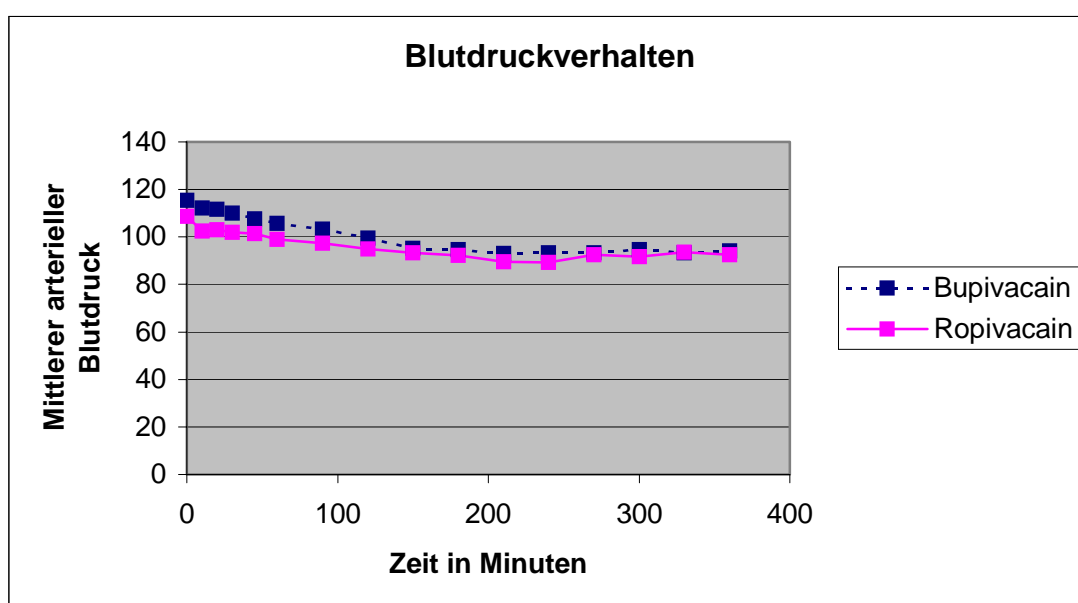


Abb.15: Blutdruck in Abhängigkeit von der Untersuchungszeit für Ropivacain und Bupivacain

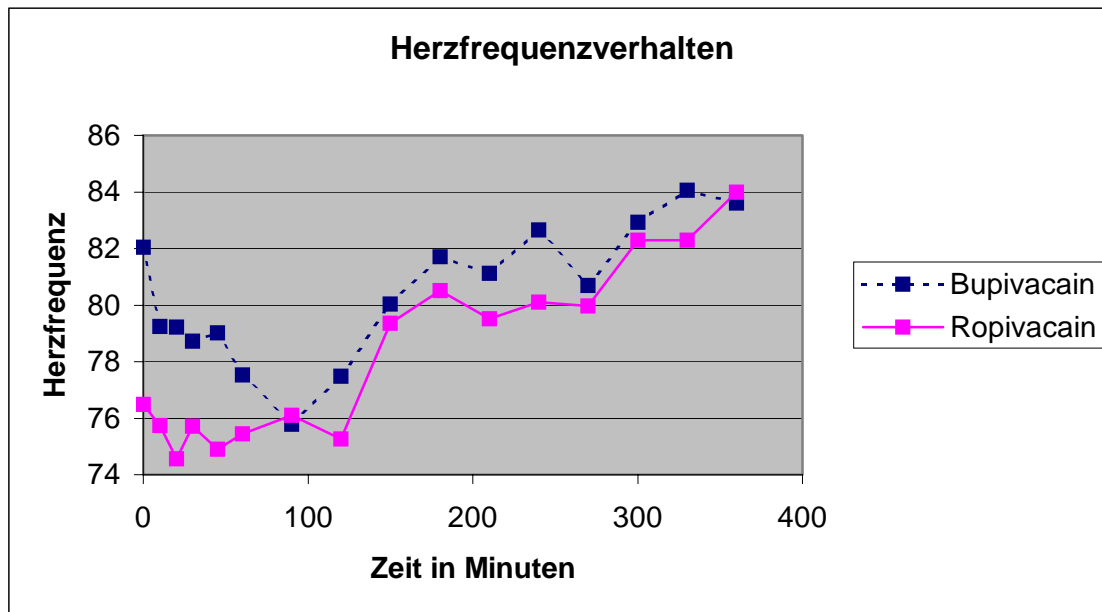


Abb.16: Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Untersuchungszeit für Ropivacain und Bupivacain

Bei dem statistischen Vergleich der hämodynamischen Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

### 3.7. Schmerzlokalisation im Operationsgebiet

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden die Patienten nach der vorwiegenden Schmerzlokalisation am Knie befragt. Zu 53,4% der Untersuchungszeitpunkte gaben die Patienten ventral Schmerzen, zu 25% dorsal Schmerzen und zu 21,6% keine Schmerzen an.

### 3.8. Toleranz der Motorschiene

Beim Vergleich der postoperativen Toleranz der Motorschiene (Abb. 17) zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Bupivacain- Gruppe. In der Bupivacain- Gruppe tolerierten signifikant mehr Patienten die Motorschiene als in der Ropivacain- Gruppe (im Median 64% (Quartile: 55/64%) vs. 31% (25/36%)).

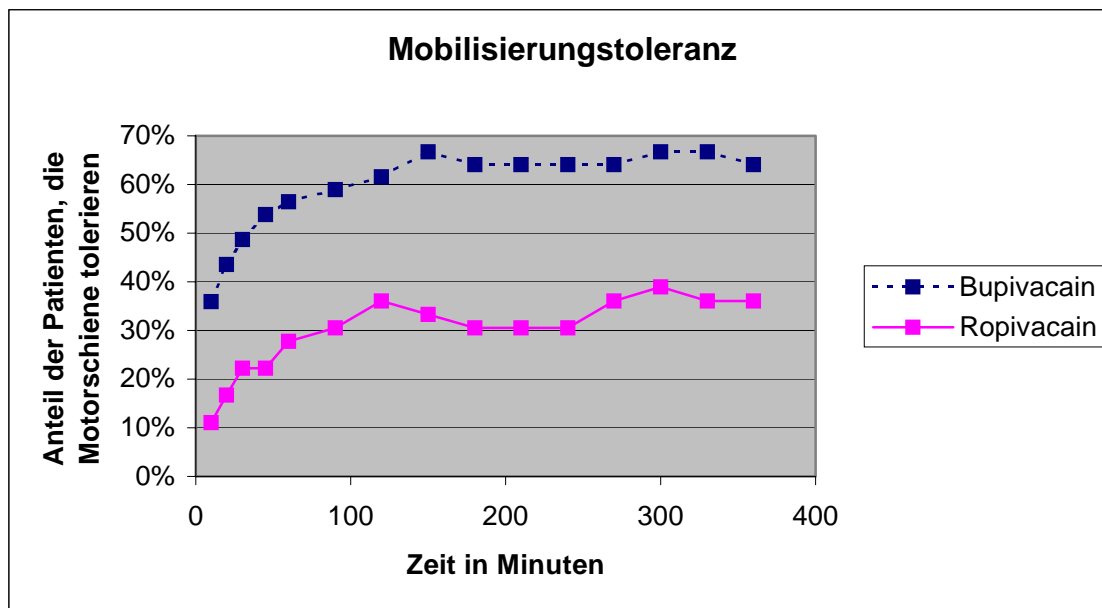


Abb17: Anteil der Patienten, die die Motorschiene zu den einzelnen Meßpunkten tolerierten

## 4. Diskussion

### 4.1. Methodendiskussion

In vielen Studien zur postoperativen Schmerztherapie wurden die Patienten nur zu wenigen Meßpunkten untersucht. Um eine differenzierte Auswertung über einen klinischen relevanten Untersuchungszeitraum zu erhalten, wurden daher in dieser Studie 16 Untersuchungszeitpunkte gewählt. Damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, auch kurzfristige Veränderungen (z.B. Schmerzspitzen) zu erfassen. Es kann eingewendet werden, dass dies eine Belastung des Patienten in der postoperativen Phase darstellt, jedoch wurde dies von keinem Patienten geäußert. Alle Patienten waren über die Freiwilligkeit der Untersuchung entsprechend der von der Ethikkommission gebilligten Patientenaufklärung informiert worden, und kein Patient wünschte eine Beendigung der Studie.

Selbst eine mehrzeitige Erhebung von Schmerzintensitäten birgt die Gefahr der Unterschätzung bei Belastung und der funktionellen Auswirkungen von Schmerzen. Erstmalig wurde daher beim Vergleich der beiden Lokalanästhetika Bupivacain und Ropivacain die Toleranz der Motorschiene als Parameter der funktionellen Konsequenz postoperativer Schmerzen aufgenommen.



Es kann eingewendet werden, dass ein vorbestehender chronischer Schmerz die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Dies ist methodenbedingt nicht vermeidbar, da arthrosebedingter Gelenkschmerz eine der Operationsindikationen darstellt. Durch die Erhebung des Schmerzscores vor der Lokalanästhetika-Injektion wäre ein erheblicher Gruppenunterschied jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach erkannt worden – zu diesem Zeitpunkt unterschied sich die Schmerzintensität jedoch nicht.

In dieser Studie wurde die Messung der Hauttemperatur als zwar indirekter, aber auch unter klinischen Bedingungen zu messender Parameter der sympathikolytischen Wirkung der Lokalanästhetika herangezogen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere Faktoren die Hauttemperatur beeinflussen haben (Abdeckung, vorbestehende Durchblutungsstörungen, Operation). Durch ein standardisiertes perioperatives Vorgehen und die seitenvergleichende Messung wurde jedoch versucht, diese Einflussfaktoren zu minimieren.

#### 4.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Applikation eines Lokalanästhetikums in den Femoraliskatheter nach Kniegelenkendoprothesenimplantation ist eine wirksame Möglichkeit der postoperativen Schmerzbehandlung. In dieser Arbeit werden Bupivacain und Ropivacain in ihrer Eignung hierzu verglichen.

In der Literatur wird seit langem diskutiert, ob gleiche Konzentrationen oder äquipotente Dosierungen verglichen werden sollten. Laut Polley ist Ropivacain bei gleicher Konzentration weniger wirksam als Bupivacain (Polley et al. 1999). Robert D'Angelo verglich im Rahmen einer patientenkontrollierten Epiduralanästhesie identische Ropivacain- und Bupivacain Dosen. Dabei wurde hinsichtlich Analgesiequalität und Globalurteil klinisch nicht unterscheidbare Wirkungen verzeichnet (D'Angelo und James 1999). Zaric überprüfte verschiedene Ropivacain Dosen unter kontinuierlicher Epiduralinfusion. Ropivacain 0,1% bewirkte eine begrenzte Analgesie und einen minimalen motorischen Block. Unter 0,2% bzw. 0,3% Ropivacain war die Analgesie stärker und der motorische Block mittelgradig. Bei der Vergleichssubstanz Bupivacain 0,25% fand sich der am stärksten ausgeprägte Block (Zaric et

al. 1996). Niesel beschrieb 1990 eine gute ausgeprägte sensible Blockade und eine mäßige Motorblockade bei Ropivacain 0,75% zur Periduralanästhesie (Niesel et al. 1990).

Verschiedene Studien haben die Wirkung der beiden Lokalanästhetika bei peripheren Nervenblockaden untersucht. Einige Studien konnten zeigen, dass kein wesentlicher Unterschied in der klinischen Wirkung zwischen Ropivacain und Bupivacain besteht (Klein et al. 1998, McGlade et al. 1998, Vainionpää 1995, Hickey et al. 1991, Büttner und Wank 1997). Es gibt jedoch auch kontroverse Ergebnisse. So verglich Borgeat et al. Ropivacain 0,2% mit Bupivacain 0,15% bei der interscalenären Blockade. Er fand eine vergleichbare Analgesie, aber eine bessere Aufrechterhaltung der Kraft der Hand bei Ropivacain 0,2% (Borgeat et al. 2001). Auch Bertini konnte zeigen, dass beim axillären Block Ropivacain (0,5% oder 0,75%) Vorteile gegenüber Bupivacain 0,5% besitzt (kürzere Anschlagzeit, Qualität der Anästhesie besser). Zwischen Ropivacain 0,5% und 0,75% konnte er jedoch keine Unterschiede feststellen (Bertini et al. 1999). Casati verglich zur Blockade des N. femoralis 0,5% Ropivacain mit 0,5% Bupivacain und schlussfolgerte, dass das Volumen, welches für eine Blockade des Nervus femoralis bei 50% der Patienten erforderlich ist, bei beiden Lokalanästhetika ähnlich ist (Casati et al. 2001). Bei der Untersuchung der klinischen Eigenschaften von Bupivacain 0,5%, Mepivacain 2% und Ropivacain 0,75% bei der kombinierten N.- ischiadikus- femoralis- Blockade wurde für Ropivacain eine mit Mepivacain vergleichbare Anschlagzeit sowie eine zwischen Bupivacain und Mepivacain liegende Dauer der postoperativen Analgesie nachgewiesen (Fanelli et al. 1998).

Zusammenfassend zeigt sich, dass einige Autoren für Ropivacain einen Differenzialblock beschreiben. In niedriger Dosierung wird also vorwiegend die Aktivität der sensiblen schmerzleitenden Schmerzfasern unterdrückt, und die motorischen Funktionen bleiben weitgehend erhalten. Erst hohe Wirkstoffkonzentrationen blockieren auch die motorische Leitungsbahnen. Andere Autoren konnten diesen Differenzialblock jedoch nicht bestätigen und sehen zwischen der Wirkung der Lokalanästhetika Bupivacain und Ropivacain keinen klinisch relevanten Unterschied.

In dieser vorliegenden Studie wählten wir gleiche Konzentrationen Bupivacain (0,25%) und Ropivacain (0,25%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Lokalanästhetika hinsichtlich der Auswirkung auf die motorische Funktion. In der Ropivacain- Gruppe ist zwar ein Trend zu geringerer Beeinflussung der motorischen Funktion

zu verzeichnen, aber ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Bei beiden Medikamenten ist die motorische Einschränkung als niedrig einzustufen. Damit konnten Studien nicht bestätigt werden, die bei gleicher Konzentration eine deutlich geringere motorische Einschränkungen durch Ropivacain gegenüber Bupivacain beschreiben.

Der Vergleich der analgetischen Potenz von Ropivacain und Bupivacain muß differenziert diskutiert werden. Betrachten wir zuerst die Auswirkungen auf die Sensibilität, so kann zwischen Ropivacain und Bupivacain kein signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied festgestellt werden. Bei beiden Lokalanästhetika ist der größte Sensibilitätsverlust im Dermatom L3 sowie der geringste Sensibilitätsverlust im Dermatom L1 nachzuweisen. Auch die Angaben der Schmerzintensität ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen der Ropivacain- und der Bupivacain- Gruppe. Zieht man also die Einschränkung der Sensibilität oder die subjektive Schmerzintensitätsangabe als Analgesieparameter heran, muß die analgetische Potenz beider Medikamente als gleich bezeichnet werden.

Ein etwas anderes Bild ergibt die Betrachtung der beiden folgenden Parameter. Der Opiatverbrauch zur ergänzenden Schmerzbehandlung ist in der Ropivacain- Gruppe höher als in der Bupivacain- Gruppe. Die Motorschiene wird in der Ropivacain- Gruppe deutlich weniger oft toleriert als in der Bupivacain- Gruppe. Nach diesen beiden Parametern ist die analgetische Potenz von Ropivacain bei gleicher Dosierung geringer als die von Bupivacain. Damit bestätigen unsere Ergebnisse die Studien, die äquidosierte Ropivacain eine geringere Analgesie zusprechen als Bupivacain.

Ein interessanter Nebenfund ist die Inkongruenz von Schmerzintensitätsmessung und Funktionseinschränkung; er bestätigt die Entscheidung, zusätzlich zur Messung der aktuellen Schmerzintensität auch funktionelle Outcomeparameter in diese Studie einzubeziehen. Daher führten wir eine zusätzliche Analyse des Zusammenhangs zwischen diesen Parametern durch. Die aktuelle Schmerzintensität korrelierte deutlich weniger stark mit dem Analgetikabedarf (0,59) und der Mobilisierungstoleranz (-0,49) als diese untereinander (-0,74, alle Koeffizienten signifikant). Mögliche Ursachen sind auch schon wiederholt in der Literatur diskutierte Verständnisprobleme der Messskalen vor allem bei älteren Patienten, unterschiedliche Schmerztoleranz und eine große interindividuelle Variabilität dieser Messmethode. Diese Studie bestätigt damit die klinischen Probleme, die bei der Verwendung der Schmerzmessung mit numerischen Rating- und visuellen Analogskalen auftreten, und es

stellt sich daher die Frage nach Sinnhaftigkeit der Messung aktueller Schmerzen als prognostischer Parameter für Analgetikabedarf und schmerzbedingter Funktionseinschränkung. Wichtiger für den klinischen Alltag ist die Funktionseinschränkung. Bei der Messung der Ergebnisqualität der postoperativen Schmerztherapie sollten daher auch mögliche funktionelle Einschränkungen mit erfasst werden. Dies war in der vorliegenden Studie durch die Dokumentation der Bewegungsschientoleranz sehr leicht möglich, stößt in anderen Situation jedoch auf größere Schwierigkeiten, da einerseits je nach Operation bzw. Vorerkrankung unterschiedliche Funktion eingeschränkt sein können (aktive oder passive Mobilisierung, Respiration, Schlaf), andererseits kaum validierte Messinstrumente zur Erfassung dieser Funktionen vorliegen.

Beide Lokalanästhetika verursachten keine unerwünschten Wirkungen am Zentralnerven- und Herzkreislaufsystem. Dies ist bei den verwendeten Dosierungen auch nicht zu erwarten. Es ist zwar grundsätzlich wünschenswert, ein Lokalanästhetikum mit geringer Zerebro- und Kardiotoxizität einzusetzen, doch bestätigen die vorliegenden Daten, dass in therapeutischen Dosierungen die handelsüblichen Lokalanästhetika auch bei peripheren Nervenblockaden im Normalfall sicher eingesetzt werden können. Ob dies auch für den Fall einer unbeabsichtigten intravasalen Injektion zutrifft, lässt sich aufgrund der geringen Inzidenz dieses Ereignisses auf der Basis der vorliegenden Daten nicht beantworten.

Hinsichtlich des sympathikolytischen Effektes der verwendeten Lokalanästhetika lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Obwohl dies nicht Gegenstand dieser Studie war und deswegen nicht weiter statistisch analysiert wurde, lassen sich beim Vergleich des Zeitverlaufs von sensibler, motorischer und sympathischer Blockade keine offensichtlichen Unterschiede erkennen. Damit kann die Vorstellung, eine Temperaturerhöhung als Folge der Sympathikolyse gehe zeitlich der Blockade der übrigen Qualitäten voraus und eigene sich als „Frühmarker“ einer erfolgreichen sensiblen Blockade, durch diese Daten nicht unterstützt werden.

Diskutiert wird, ob die N. femoralis- Blockade als alleinige periphere Nervenblockade zur Analgesie nach Kniegelenkprothesenimplantation geeignet ist. Weder in der Ropivacain-Gruppe noch in der Bupivacain- Gruppe lässt sich in dieser Studie allein mit der N. femoralis-Blockade Schmerzfreiheit erzeugen. Dies zeigt sich am Opiatverbrauch sowie an der fehlenden Toleranz der Motorschiene in vielen Fällen. Zu diskutieren ist hier, ob eine bessere

Wirkung bei einer höheren Konzentration, einem größeren Volumen oder einem kürzeren Nachinjektionsintervall zu erzielen gewesen wäre.

In 25% der befragten Zeitpunkte werden Schmerzen überwiegend in der Kniekehle angegeben, also im Versorgungsgebiet des Nervus ischiadicus. Eine inkomplette Analgesie des Kniegelenkes ist schon aus diesem Grund zu erwarten. Auf Grund der Ergebnisse dieser Studie kombinieren wir daher in unsere Klinik nun den Block des N. femoralis- mit einer - Blockade des N. ischiadicus. Nach den bisherigen Erfahrungen erreichen wir damit einen besseren Blockadeerfolg.

## 5. Schlußfolgerungen

Es zeigt sich, dass zur Blockade des Nervus femoralis nach Kniegelenksendoprothesen- Implantation sowohl Bupivacain als auch Ropivacain geeignet sind. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Ausschaltung sensibler, motorischer und vegetativer Funktionen ergeben sich bei keinem der untersuchten Parameter. Auch die Messung der aktuellen Schmerzintensität zeigt keinen Unterschied zwischen den beiden Substanzen. Allerdings benötigen Patienten der Bupivacaingruppe weniger zusätzliche Analgetika und zeigen eine signifikant bessere Belastungstoleranz. Dies deutet daraufhin, dass die subjektive Einschätzung der Schmerzintensität mit Hilfe der gebräuchlichen Ratingskalen zumindest die funktionellen Auswirkungen von Schmerzen nicht immer zuverlässig erfasst.

Es wurde auch deutlich, dass die Blockade des N. femoralis allein nach derartigen Operationen nicht immer zu einer ausreichenden Analgesie führt. Bei der Diskussion über eine verbesserte Analgesie nach komplexen Knieeingriffen spielt offensichtlich die Wahl des verwendeten langwirksamen Lokalanästhetikums keine entscheidende Rolle. Weitere Ansätze zur Optimierung der Schmerztherapie bestehen in der Kombination mit der Blockade des N. ischiadicus bzw. mit systemischen Verfahren.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Akerman B, Hellberg IB, Trossvik C. 1988.  
Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine  
LEA 103.  
Acta Anaesthesiol Scand, 32: 571.
2. Albright GA. 1979.  
Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine.  
Anaesthesiology, 51: 285.
3. Allen H, Liu S, Ware P, Nairn C, Owens B. 1998.  
Peripheral nerve blocks improve analgesia after total knee replacement surgery.  
Anesth Analg, 97: 93-7.
4. Bertini L, Tagariello V, Mancini S, Ciaschi A, Posteraro CM, Benedetto PD, Martini O.  
1999.  
0,75% and 0,5% ropivacaine for axillary brachial plexus block: a clinical comparison with  
0,5% bupivacaine.  
Regional Anesthesia and Pain Medicine, 24: 514-518.
5. Borgeat A, Kalberer F, Jacob H, Ruetsch YA, Gerber C. 2001.  
Patient- controlled interscalene analgesia with ropivacaine 0,2% versus bupivacaine 0,15%  
after major open shoulder surgery: the effects on hand motor function.  
Anesth Analg, 92: 218-223.
6. Büttner J, Wank W. 1997.  
Ropivacain zur Anästhesie des Plexus brachialis.  
Regionalanästhesiologische Aspekte Band 10, ESRA- Abstract London.
7. Capdevilla X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. 1999.  
Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of  
rehabilitation after major knee surgery.  
Anesthesiology, 91:8-15.
8. Casati A, Fanelli G, Magistris L, Beccaria P, Berti M, Torri G. 2001.  
Minimum local anesthetic volume blocking the femoral nerve in 50% of cases:  
a double- blinded comparison between 0,5% ropivacaine and 0,5% bupivacaine.  
Anesth Analg, 92: 205-208.
9. Clara M. 1959. Das Nervensystem des Menschen. 3.Aufl. Leipzig: Barth- Verlag.
10. D'Angelo R, James R. 1999.  
Is ropivacaine less potent than bupivacaine? Editorial.  
Anesthesiology, 90: 941- 943.
11. Edkin BS, Spindler KP, Flanagan FJK. 1995.  
Femoral nerve block as an alternative to parenteral narcotics for pain control after anterior  
cruciate ligament reconstruction.  
Arthroscopie, 11: 404-409.
12. Edvardsson N, Sjövall J, Henriksson J. 1994.  
Acute tolerability of ropivacaine and bupivacaine after i.v. infusion to volunteers.  
Astra Report 802-550 LC 0100-01.
13. Fanelli G, Casati A, Beccaria P, Aldegheri G, Bert M, Tarantino F, Torri G. 1998.  
A double- blind comparison of ropivacaine, bupivacaine, and mepivacaine during sciatic  
and femoral nerve blockade.  
Anesth Analg, 87: 597-600.
14. Feldman HS, Covino BG. 1988.  
Comperative motor blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide  
local anesthetic, in the rat and dog.  
Anesth Analg, 67:1047.

15. Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. 1989.  
Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog.  
*Anesth Analg*, 69:794.
16. Feldman HS, Covino BM, Sage DJ. 1982.  
Direct chronotropic and inotropic effects of local anesthetic agents in isolated guinea pig atria.  
*Region Anesth*, 7: 149.
17. Ganapathy S, Wassermann RA, Watson JT, Bennet J, Armstrong KP, Stockall CA, Chess DG, MacDonald C. 1999.  
Modified continuous femoral three- in- one block for postoperative pain after total knee arthroplasty.  
*Anesth Analg*, 89: 1197-1202.
18. Gautier P, De Kock M, Van Steenberge A, Miclot D, Fanard L, Hody JL. 1999.  
A double- blind comparison of 0,125% ropivacaine with sufentanil and 0,125% bupivacaine with sufentanil for epidural labor analgesia  
*Anesthesiology*, 90:772-778.
19. Geiger P, Oldenburger K, Ventour W, Mehrkens HH. 1998.  
Continuous postoperative analgesia with ropivacaine 0,2% via 3-in-1 catheter in orthopaedic knee surgery, *IMRA* 10(3) :46.
20. Graf BM, Martin E, Bosnjak ZJ, Stowe DF. 1997.  
Stereospecific effects of bupivacaine on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart.  
*Anesthesiology*, 86:410-419.
21. Hickey R, Hoffman J, Ramamurthy S. 1991.  
A comparison of ropivacaine 0,5% and bupivacaine 0,5% for brachial plexus block  
*Anesthesiology*, 74: 639-642.
22. Katz J, McCartney C J L. 2002.  
Current status of pre- emptive analgesia.  
*Anaesthesiology*, 15: 435-441.
23. Klein SM, Greengrass RA, Steele SM, D'Ercole FJ, Speer KP, Gleason DH, DeLong ER, Warner DS. 1998.  
A comparison of 0,5% bupivacaine, 0,5% ropivacaine, and 0,75% ropivacaine for interscalene brachial plexus block.  
*Anesth Analg*, 87:1316-1319.
24. Kotelko D, Shnider S, Dailey P. 1984.  
Bupivacaine cardiac arrhythmias in sheep.  
*Anaesthesiology*, 60: 10-18.
25. Liu P, Feldman HS, Covino BM, Giasi R, Covino BG. 1982.  
Acute cardiovascular toxicity of procaine, chloroprocaine, and tetracaine in anesthetized ventilated dogs.  
*Region Anesth*, 7: 14.
26. Lynch J. Trojan S, Arhelger S, Krings-Ernst I. 1991.  
Intermittent femoral nerve blockade for anterior cruciate ligament repair. Use of a catheter technique in 208 patients.  
*Acta Anaesthesiol Belg* 42: 207-212
27. Marhofer P, Nased C, Sitzwohl C, Kapral S. 2000.  
Magnetic resonance imaging of the distribution of local anaesthetic during the three- in- one block.  
*Anesth Analg*, 90: 119-124.

28. Marhofer P, Oismuller C, Faryniak B, Sitzwohl C, Mayer N, Kapral S. 2000.  
Three- in- one Blocks with ropivacain: evaluation of sensory onset time and quality of sensory block.  
*Anesth Analg* , 90:125-128.
29. Marhofer P, Schrogendorfer K, Wallner T, Koinig H, Kapral S, Weinstabel C, Mayer N. 1997.  
Ultrasongraphic guidance improves sensory block and onset time of the three- in- one blocks.  
*Anesth Analg*, 85: 854-857.
30. McGlade DP, Kalpokas MV, Mooney PH, Chamley D, Mark AH, Torda TA . 1998.  
A comparison of 0,5% ropivacaine and 0,5% bupivacaine for axillary brachial plexus anaesthesia.  
*Anesth Intensiv Care*, 26: 515-520.
31. Meister GC, D'Angelo R, Owen M, Nelson KE, Gaver R. 2000.  
A comparison of epidural analgesia with 0,125% ropivacain with fentanyl versus 0,125% bupivacaine with fentanyl during labor.  
*Anesth Analg*, 90:632-637.
32. Morishima HO, Pederson H, Finster M, Hiraoka H, Tsuji A, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. 1985.  
Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes.  
*Anesthesiology*, 63: 134-139.
33. Mulroy MF, Larkin KI, Batra MS, Hodgson PS, Owens BD. 2001.  
Femoral nerve block with 0,25% or 0,5% bupivacaine improves postoperative analgesia following outpatient arthroscopic anterior cruciate ligament repair.  
*Reg Anesth Pain Medicine*, 26: 24-29.
34. Niesel HC, Eilingsfeld T, Kaiser H, Klimpel L. 1990.  
Ropivacain zur Periduralanästhesie.  
*Regional- Anaesthesie*, 13:73-77.
35. Peng P, Claqxtan A, Chung F, Chan V, Miniaci A, Krishnathas A. 1999.  
Femoral nerve block and keterolac in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction.  
*Can J Anesth*, 46: 919-924.
36. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van de Ven CJM. 1999.  
Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor. Implications for therapeutic indexes.  
*Anesthesiology*, 90: 944-950.
37. Ritter JW. 1996.  
Femoral sheath for inguinal paravascular lumbar plexus block is not found in human cadavers.  
*J. Clin Anesth*, 7: 470-473.
38. Rosenblatt RM. 1980.  
Continous femoral anesthesia for lower extremity surgery.  
*Anesth Analg*, 59: 631-632.
39. Russel R, Reynolds F. 1996.  
Motor block during epidural infusion: 0,125% Bupivacaine versus 0,0625% bupivacaine with opioid.  
*Anaesthesia*, 51: 266-273.
40. Rutten AJ, Nancarrow C, Mather LE, Ilsley AH, Runciman WB, Upton RN. 1989.  
Hemodynamic and central nervous system effects of intravenous bolus doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in sheep.  
*Anesth Analg*, 69: 291-299.



41. Santos AC, Arthur GR, Pederson H, Morishima HO, Finster M, Covino BG. 1991.  
Systemic toxicity of ropivacaine during ovine pregnancy.  
*Anesthesiology*, 75: 137-141.
42. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. 1989.  
Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine.  
*Anesth Analg*, 69: 563-569.
43. Serpell MG, Millar FA, Thomson MF. 1991.  
Comparison of lumbar plexus block versus conventional opioid analgesia after total knee replacement. *Anesthesia*, 46: 275-277.
44. Singelyn FJ, Gouverneur JM. 2000.  
Extended "three-in-one-block" after total knee arthroplasty. Continuous versus patient-controlled techniques.  
*Anesth Analg*, 91 :176-180.
45. Singelyn FJ. 1998.  
Continuous femoral and popliteal sciatic nerve blockades techniques.  
*Reg Anesth Pain Management*, 2: 90-95.
46. Striebel W. 2002.  
Therapie chronischer Schmerzen( Ein praktischer Leitfaden).  
Stuttgart, New York: Schattauer- Verlag.
47. Striebel W. 2003.  
Die Anästhesie Grundlagen und Praxis.  
Stuttgart, New York: Schattauer- Verlag.
48. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat J. 1998.  
Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics.  
*Anesthesiology*, 88:1340-1349.
49. Sztark F, Tueux O, Erny P, Dabadie P, Mazat JP. 1994.  
Effects of bupivacaine on cellular oxygen consumption and adenine nucleotide metabolism.  
*Anesth Analg*, 78: 335-339.
50. Tanz RD, Heskett T, Loehning RW, Fairfax CA. 1984.  
Comparative cardiotoxicity of bupivacaine and lidocaine in the isolated perfused mammalian heart.  
*Anesth and Analg*, 63: 549.
51. Tetzlaff JE, Andrish J, O'Hara J, Dilger J, Yoon HJ. 1997.  
Effectiveness of bupivacaine administered via femoral nerve catheter for pain control after anterior cruciate ligament repair.  
*J Clin Anesth*, 9: 542-545.
52. Urmey W, Stanton J, Portnoy R, O'Brien S, Wickiewicz T. 1998.  
Femoral nerve block for postoperative analgesia in outpatients anterior cruciate ligament reconstruction.  
*Reg Anesth Pain Medicine*, 23: 88.
53. Uzeirbegovic D, Goroszeniuk T, Ruprah M, Earnshaw P. 2000.  
A randomised, prospective, double-blind comparison of 0,5% with 0,75% ropivacain for 3-in-1-block in total knee replacement.  
*Int Monitor Reg Anesth*, 12: 20.
54. Vainionpää, VA. 1995.  
A clinical and pharmacokinetic comparison of ropivacaine and bupivacaine in axillary plexus block.  
*Anesth Analg*, 81: 534-538.

55. Wahedi W, Nolte H, Trombitas G, Wehking M. 1990.  
Zur Frage der Äquipotenz von Ropivacain, Bupivacain und Etidocain.  
Regional-Anaesthesie, 13: 66-72.
56. Winnie AP, Ramamurthy S, Durrani Z. 1973.  
The inguinal paravascular technic of lumbar plexus anesthesia: the "3-in-1 block".  
Anesth Analg, 52: 989-994.
57. Zaric D, Nydahl PA, Philipson L, Samuelsson L, Heierson A, Axelsson K. 1996.  
The effect of Continuous Lumbar Epidural Infusion of Ropivacain (0,1%, 0,2% and 0,3%)  
and Bupivacaine on Sensory and Motor Block in Volunteers.  
Regional Anesthesia, 21:14-25.

## 7. Anhang

### Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Oberarzt Dr. W. Meißner
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, am 12.09.2004

Frank Saul, Verfasser

### Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Hilfe bei der Anfertigung der Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. K. Reinhart und Herrn Dr. W. Meißner herzlichst danken.

## Lebenslauf

Name: Saul

Vorname: Frank

Geburtstag: 31.12.1959

Geburtsort: Uder

Wohnort: 37235 Hessisch Lichtenau  
Hanröder Straße 46

Familienstand: verheiratet

Schulbesuch: 1.9.1966-31.8.1974  
Allgemeinbildende Oberschule Uder

1.9.1974-31.8.1978  
Erweiterte Oberschule Heiligenstadt

1978- Abitur

Praktikum: Krankenpflege  
1.9.1978-31.8.1979  
Robert Koch Krankenhaus Heiligenstadt

Studium: 1.9.1979-31.8.1985  
Studium der Humanmedizin an der  
Friedrich Schiller Universität Jena

1984-1985  
1-jähriges klinisches Praktikum (Pflichtassistenz)  
in den Fächern: Allgemeinchirurgie, Innere Medizin und Thoraxchirurgie

Akademischer Grad: 31.8.1984- Diplom-Mediziner

Approbation als Arzt: 30.8.1985

1.9.1985-31.8.1988 St.Vincenz Krankenhaus Heiligenstadt  
Abteilung Anästhesiologie und Intensivtherapie  
- Beginn der Facharztausbildung

1.9.1988 –31.10.1990 Friedrich Schiller Universität Jena  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
- Fortführung der Facharztausbildung

- 17.4. 1990                      Facharztcolloquium vor der zentralen  
Prüfungskommission in Berlin Buch bestanden  
Facharzt für Anästhesiologie und Intensivtherapie
- 1.11.1990 – 31.3.1992      Kreiskrankenhaus Münsingen  
Anästhesieabteilung
- 1.4.1992 – dato              Orthopädische Klinik Hessisch Lichtenau  
Anästhesieabteilung

Hessisch Lichtenau, am 12.09.2004